

# ICH Q8, Q9, Q10 ガイドライン運用実務研修会 フォローアップ

Implementation of ICH Q8, Q9, Q10

セッション A:

目的、結果、今後の方向性

平成23年4月25日(月)

檜山 行雄 (Q-IWG)

# 概要

(研修会資料#1、#2にアップデートを加え編集したもの)

- 教育資料の構成

- Q-IWG 総合トレーニングプログラム

ICHの歩み、ICHの実績、品質：新しいパラダイム、Q-IWG、研修会の構成、

- Q8,Q9,Q10をいかに接続させ実践するか

Q8,Q9,Q10をいかに接続させ実践するか、研修会の達成目標、ICH Q8・Q9・Q10

製品ライフサイクルにわたり、これらのガイドラインを連携的に実践するか

ICH Q8・Q9・Q10の有用性、重要メッセージ、結論

- Q-IWGの今後の方向性

# Q-IWG 教育プログラムの資料構成

- 事前配布事例（原薬、製剤：サクラ錠）(0)
- イントロ  
ワークショップ開催の辞-ICHの歩み(1)  
ICH Q8、Q9、Q10 ガイドラインの接続(2)
- メイン講演  
製品開発：事例研究の概略(3)  
規制当局における審査(4)  
実生産及び医薬品品質システムに関する考察(5)  
調査(6)
- 分科会（討論会）  
デザインスペース(7)、管理戦略(8)、医薬品品質システム(9)、品質リスク  
マネジメント(10) の4つのトラック
- 品質実施作業部会(Q-IWG)：現状と最新情報(11)  
教育資料は以下のサイトで公表されている  
<http://www.jpma.or.jp/about/board/ich/explanation/ich100715.html>

# ICH: 20年間の歩み(1)

- 1990年発足 (ブリュッセル)
- ICHの目的:  
日本, 欧州, 米国の間における技術的・科学的な調和
- 対象の範囲:  
新規化学物質とバイオテクノロジー応用製品
- 主催者:
  - 規制当局: 欧州委員会, 厚生労働省, 米国食品医薬品庁
  - 業界団体: 欧州製薬団体連合会, 日本製薬工業協会,  
米国研究製薬工業協会
- オブザーバー:
  - 欧州自由貿易連合, カナダ保健省, 世界保健機関
- 運営委員会

# ICH: 20年間の歩み(2)

- 1990年: 薬局方調和検討会議
  - EP, JP, USP, WHO
- 1997年: 国際ジェネリック医薬品連合, 世界大衆薬協会の関与
- 1999年: 国際協力委員会 (Global Cooperation Group: GCG)
  - 2004年 RHIs: APEC, ASEAN, GCC, PANDRH, GCG
  - 2008年 DRAs: オーストラリア, ブラジル, 中国, インド, ロシア, シンガポール, 韓国
  - 2008年 台湾行政院衛生署

- **2003年: 品質の新しいパラダイム**
- 2006年: バイオテクノロジー産業
- **2010年: ICHトレーニング: Q8, Q9, Q10の実施**

# 現在までの実績

- 領域

- 品質, 安全性, 有効性
- 複合領域, MedDRA, 電子化申請資料, .....

- 初期ICHの品質に関するテーマ

- 科学的／技術的ガイドラインが多くを占める:  
安定性, 分析法バリデーション, 不純物, 規格及び試験方法, Q5シリーズ(生物薬品)
- システム中心: 原薬GMP
- 構成: コモン・テクニカル・ドキュメント

# 品質：新しいパラダイム

「品質リスクマネジメントと科学の統合したアプローチを重視した，製品のライフサイクルを通して適用が可能な，一つの調和した医薬品の品質システムを開発する」 (2003年7月 ブリュッセル)

- Q8: 製剤開発
- Q8 (R2): 製剤開発 改定
- Q9: 品質リスクマネジメント
- Q10: 医薬品品質システム
- Q11: 原薬の開発と製造(化学物質／生物起源由来物質): **進行中**

# 品質：新しいパラダイム

## 主なメッセージ

科学はもはや孤立した存在ではなく、  
製品／工程のライフサイクルにわたって、  
品質マネジメントシステムの中に生きている



# 品質：新しいパラダイム

## 新しいパラダイムが重視している点

1. 品質は、主として**組み込まれるべきもの**で、追加的な試験や検査によって改善するものではない
2. 製品の**ライフサイクル全期間**にわたる、近代的な**科学**のより良い利用
3. **品質リスクマネジメント**は、製品のライフサイクル全期間にわたって、重要な達成のための手法である
4. **頑健な医薬品品質システム**は、適切な**知識管理**とともに、製品のライフサイクルを通じて品質を保証する
5. **企業・規制当局両者のための**開発、製造および品質に対する統合的なアプローチ

# Q8, Q9, Q10 実施作業部会 (IWG)

- **Q8, Q9, Q10 IWG の役割:**

- 「品質指針に対する伝統的なアプローチからの脱却を主たる背景として、明確さをもたらし、さらなる説明を行い、曖昧さと不確実性を取り除くことによって、これらのコンセプトを適切に実施することができる。」
- 技術的課題と関連する文書の作成
- 実施に伴う新たな問題: 既存のICHガイドラインへの影響
- コミュニケーションとトレーニング

- **3極における、企業および規制当局(審査員と調査員)向けの独自のトレーニングプログラム:**

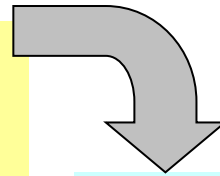
- 2010年6月2~4日 タリン
- 2010年10月6~8日 ワシントン
- 2010年10月25~27日 東京

# 本研修会の構成

## Day 1

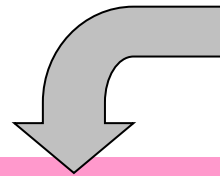
### 全体プレゼンテーション

- 製品のライフサイクル
- 開発, 審査, 製造, 調査



## Day 2 討論会

- デザインスペース
- 管理戦略
- 医薬品品質システム
- 品質リスクマネジメント



## Day 3

### 結論と次なるステップ

# 研修会の達成目標

- 本講演の目的は、Q8, Q9およびQ10の間の関連と、これらのガイドラインの連携的な実践を概説することである
- 本講演は、規制当局(審査および／または調査)が期待するものの概説を意図するものではない
- 本研修会では、
  - Q8, Q9およびQ10の統合的な実施に関するトレーニングを提供する
  - 参加者が実施戦略と経験を共有できるようにする
  - 参加者の意見を求め、実施に関わる問題点や懸念事項を明らかにする

# ICH Q8, Q9およびQ10

*Nov 2005 & Nov 2008*

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT  
Q8(R2)

*November 2005*

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN  
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

QUALITY RISK MANAGEMENT  
Q9

*June 2008*

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM  
Q10

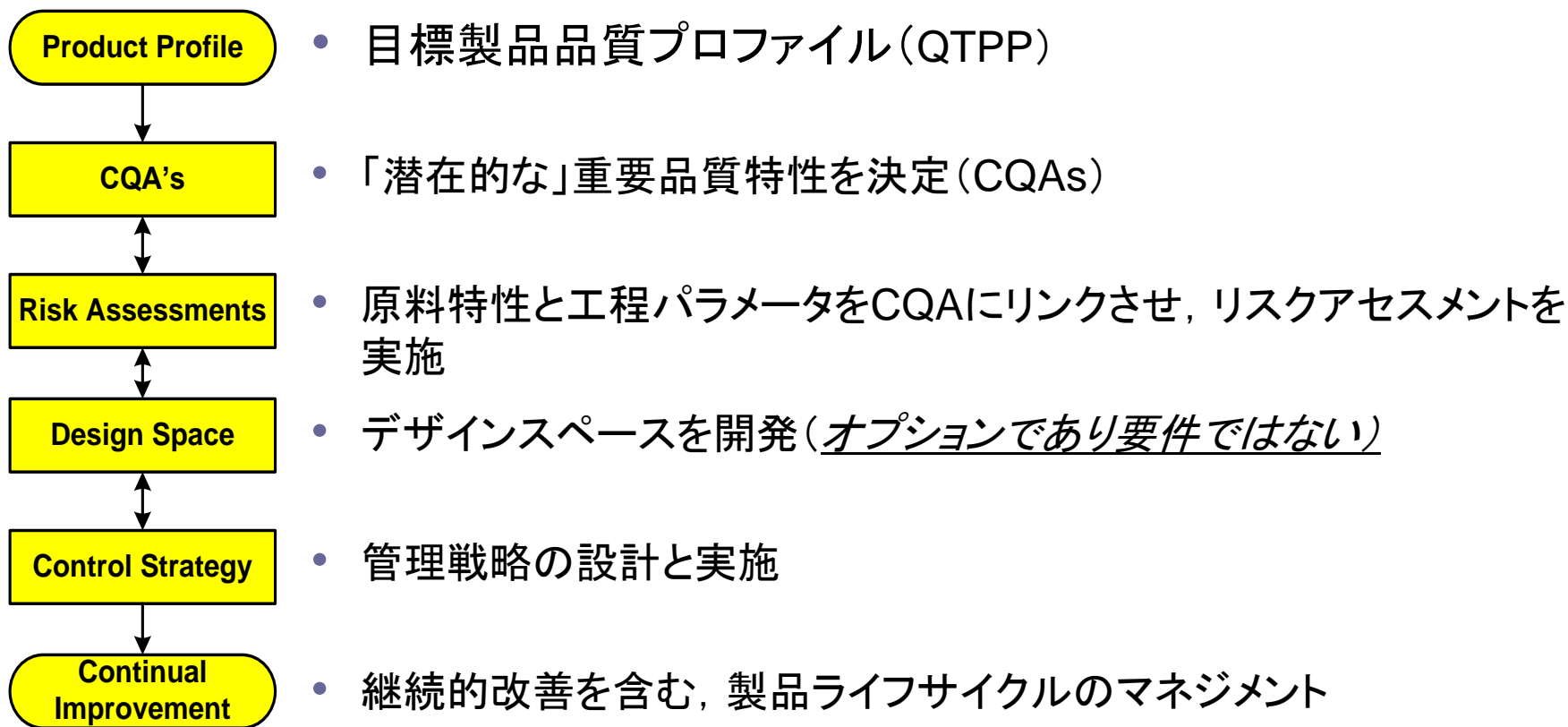
Current Step 4 version  
dated 4 June 2008

- ハイレベルの指針（指示をするものではない）
- 科学およびリスクに基づく
- 系統的なアプローチを推進
- 製品のライフサイクル全体にわたって適用可能
- 接続し医薬品の品質を向上させることを意図

# 製剤開発 - Q8(R2)

- 製品および製造工程の開発に対する、科学とリスクに基づくアプローチについて記述
- デザインスペース, 規制の弾力的な取り組みという概念を導入
- Quality by Design (QbD) の概念を導入し, QbD開発アプローチとデザインスペースの例を提供

# Q8 (R2) - QbDアプローチの例

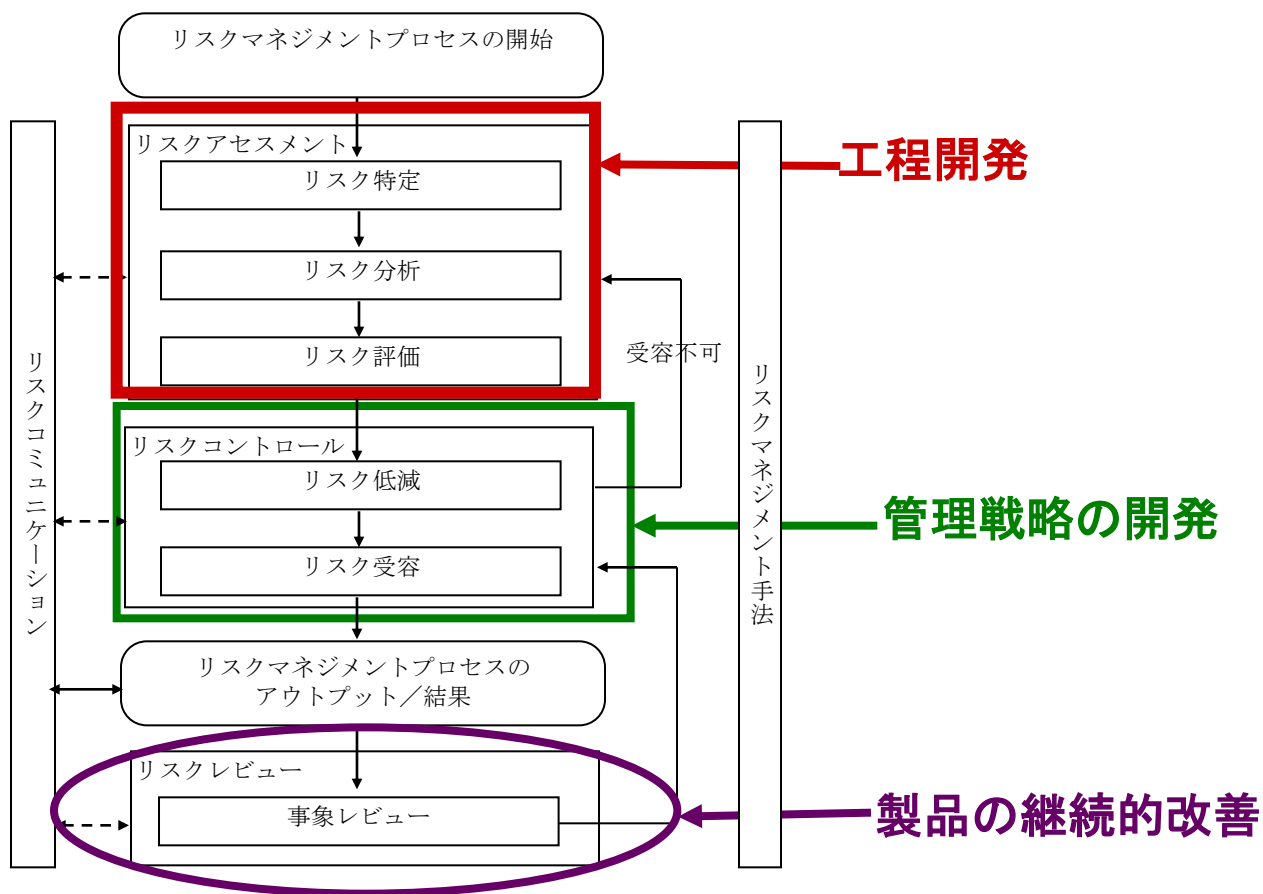


# 品質リスクマネジメント – Q9

- 品質に対するリスクのアセスメント, コントロール, コミュニケーションおよびレビューに対する系統的なプロセスについて記述
- 製品ライフサイクル(開発, 製造, 流通)を通じて適用される
- 品質リスクマネジメントに関する原則, 方法論およびツールの例を含む
- 品質に対するリスクのアセスメントは,
  - 科学的知識に基づいていること,
  - 患者の保護に結びついていること,
  - 製品のライフサイクル全体におよぶこと, が必要



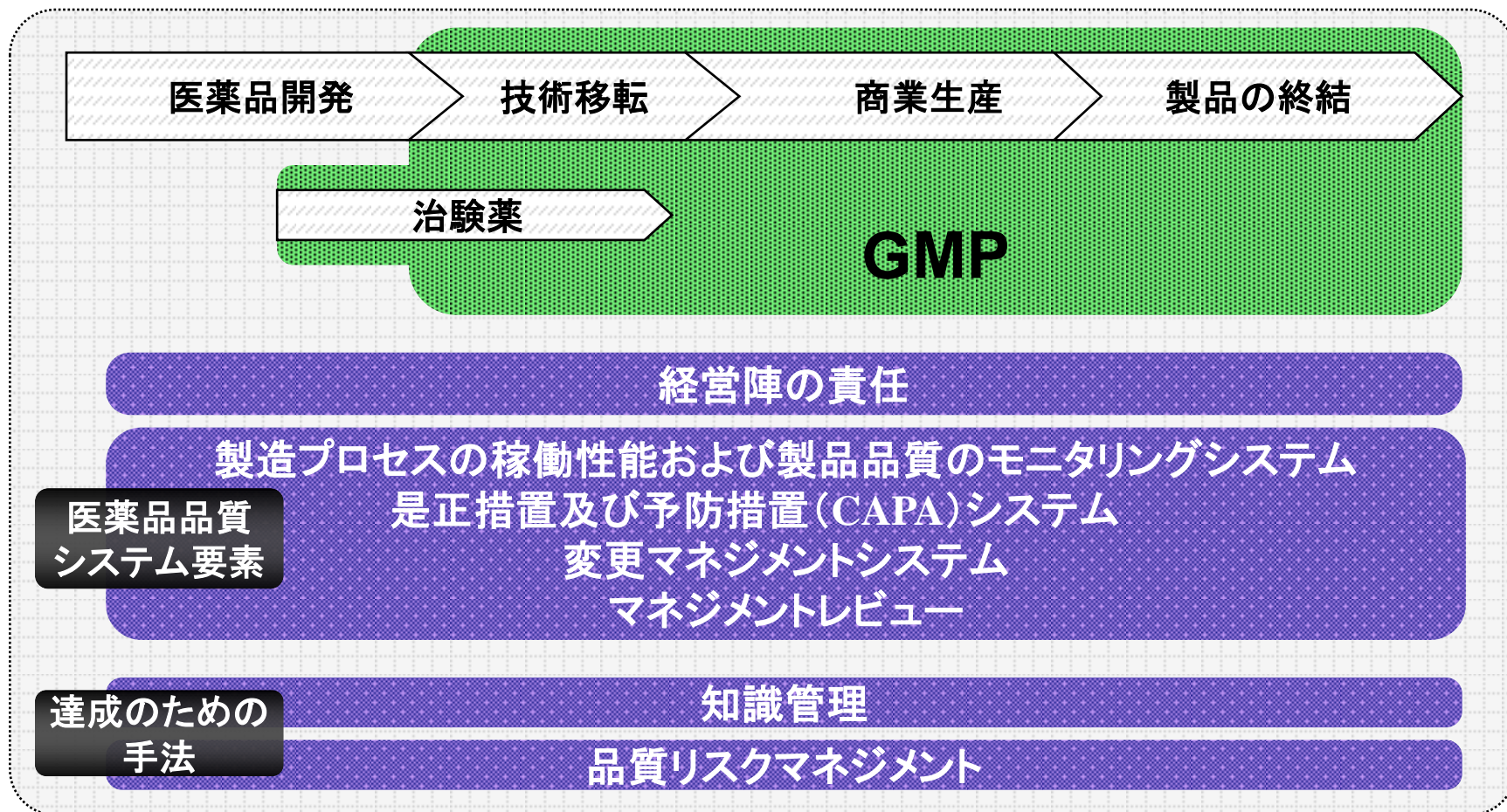
# 品質リスクマネジメントのプロセス - Q9



# 医薬品品質システム - Q10

- 製造プロセスの稼働性能と製品品質の管理状態の確立と維持を促進する主要なシステムについて記述
- 継続的改善を促進
- 製品のライフサイクル全体にわたり、原薬および製剤に対して適用される
- 適切な製剤開発(Q8R(2))と頑健なPQS(Q10)の組み合わせによって、規制の弾力的な取り組みの機会が提供される。PQSの要素には以下のシステムが含まれる
  - 製品品質の追跡と傾向分析を行うシステム
  - モデルを維持し、必要に応じて更新するシステム
  - プロセスの変更が成功していることを内部で検証するシステム

# 医薬品品質システム - Q10



# ICH Q8, Q9およびQ10の連接

## 製剤処方開発段階:

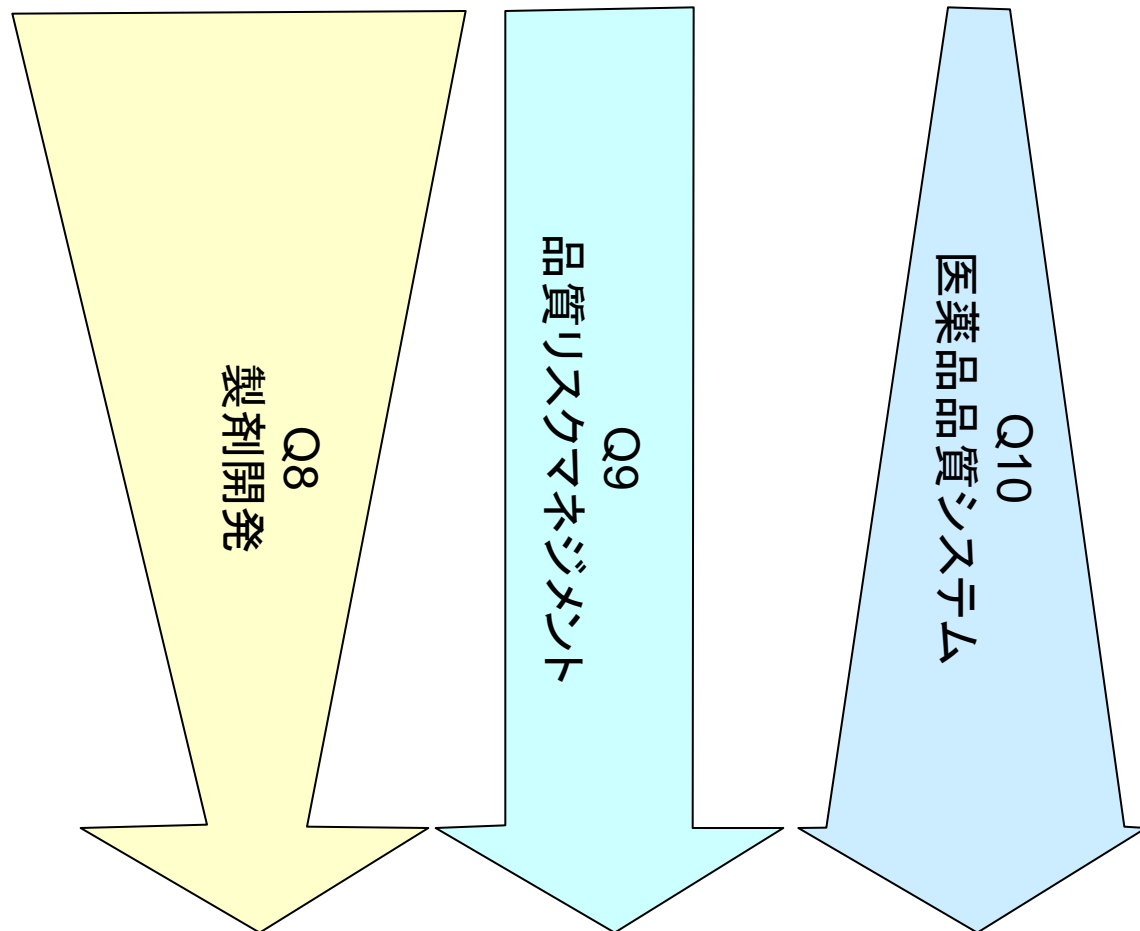
- QTPPの定義
- プレフォーミュレーション研究
- 処方のスクリーニング
- 最適化と選択

## 製造工程開発段階:

- 工程のスクリーニング
- ラボスケール開発
- スケールアップ研究

## 商業生産段階:

- 実生産スケールでの製造
- バッチリリース
- 継続的な確認と改善



## 3つのガイドラインを連携的に実践するか

- 続くスライド4枚(スライドNo.14~17)は, 製品ライフサイクルの様々な段階における, Q8, Q9, Q10の連携的実践を示すことを目的とする
- 各段階における活動を完全に表すことを意図するものではなく, これらの活動の正確なタイミング(段階)を示すことを意図するものでもないことに注意

# 製剤処方開発段階

	ICH Q8(R2) – 製剤開発 関連する活動	ICH Q9 – QRM 関連する活動	ICH Q10 – PQS 関連する統合的な活動
目標製品品質プロファイル(QTPP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>原薬の臨床試験および非臨床試験: バイオアベイラビリティ, PK/PD および安全性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者のニーズと薬剤の潜在的なリスクを評価するための形式にとらわれない, または形式に従ったリスクアセスメント</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>知識管理/既に得られている知識(理解, リスクアセスメントおよびDOEの範囲を裏付ける関連情報)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 実験ノート</li> <li>- 開発報告書</li> <li>- その他...</li> </ul> </li> </ul>
プレフォーミュレーション研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>原薬の特性解析(物理学的特性)</li> <li>原薬の化学的安定性, 分解および添加剤との潜在的な相互作用</li> <li>分析法の開発</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>原薬の物理学的および化学的安定性について, 欠陥モードとリスク要因を決定</li> </ul>	
処方のスクリーニング	<ul style="list-style-type: none"> <li>添加剤との配合適性</li> <li>溶出試験法の開発</li> <li>スクリーニングDOE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>添加剤の相互作用に関する欠陥モードとリスク要因の決定</li> </ul>	
処方の最適化と選択	<ul style="list-style-type: none"> <li>添加剤と原薬の物質特性と特性解析</li> <li>添加剤の量に関するDOE</li> <li>製剤の安定性と保存条件</li> <li>IVIVCの開発</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>形式に従ったリスクアセスメントの機会</li> </ul>	

# 製造工程開発段階

	ICH Q8(R2) – 製剤開発 関連する活動	ICH Q9 – QRM 関連する活動	ICH Q10 – PQS 関連する活動
工程のスクリーニング	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 単位操作の検討</li> <li>• 中間体の特性解析</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 単位操作について欠陥モードとリスク要因を決定し、リスクのランク付けを行う</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (マスター)バッチ記録と製造のための操作ガイドライン</li> <li>• 技術移転報告書</li> <li>• 原料の要求事項を満たすサプライヤーの特定・選択</li> </ul>
工程開発と最適化(ラボスケール)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 工程パラメータ、物質特性との相互作用に関するDOE</li> <li>• デザインスペースの開発</li> <li>• スケールに依存しないパラメータの操作範囲</li> <li>• 重要工程の操作に関する理解</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 製品品質に影響を及ぼす可能性があるパラメータを特定する、スクリーニングのためのリスクアセスメント(例:石川ダイアグラム)</li> <li>• 重要な工程段階、工程パラメータおよび物質特性を特定(例:FMEA)</li> <li>• スケールに関する潜在的な問題</li> </ul>	
工程開発と最適化(パイロットスケール)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ラボスケールでの知識を検証するパイロット試験</li> <li>• DOEとスケールの影響のモデル化</li> <li>• デザインスペースの開発</li> <li>• On-line測定技術の開発</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• スケールアップに伴うリスクなどのリスクコントロールのための管理戦略を開発</li> </ul>	

# 技術移転段階

ICH Q8(R2) – 製剤開発 関連する活動	ICH Q9 – QRM 関連する活動	ICH Q10 – PQS 関連する活動
<ul style="list-style-type: none"><li>• 製品知識と工程知識の獲得</li><li>• 知識は、開発から製造への技術移転を助け、製品実現を達成する</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 製造工程の基礎をなす</li><li>• 管理戦略の実効性を向上させる</li><li>• プロセスバリデーションと継続的改善に貢献</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• スケールアップ活動を通じた進んだ理解</li><li>• 製造プロセスの稼働性能と、製造への統合の成功について予備的な目安が得られる</li><li>• 技術移転とスケールアップの活動から知識を獲得し、管理戦略の基礎を強化</li></ul>



# 商業生産段階

	ICH Q8(R2) – 製剤開発 関連する活動	ICH Q9 – QRM 関連する活動	ICH Q10 – PQS 関連する活動
実生産スケールでの製剤の製造	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 実生産工程の設計を確定</li> <li>• 実生産スケールでの運転により工程設計を検証し、追加的なサンプル採取によって理解を検証</li> <li>• On-line測定技術を実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 工程内管理, 最終製品試験, 原料管理および変更管理を含む, 商業生産に関する管理戦略の開発</li> <li>• 工程特異的な手順(例: サンプルング計画, デザインスペースおよびモデルの検証, デザインスペース内における移動の変更管理)に由来するリスクについて, PQS内の手順を確認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 工程特異的な操作手順(例: サンプルング計画, デザインスペースなど)</li> <li>• On-line試験方法を裏付けるための文書作成</li> <li>• 工程と分析方法の再現性を立証するためのバリデーション</li> <li>• 開発レポート, リスクアセスメントの保管</li> </ul>
継続的 engineering 確認と継続的改善	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 工程データの継続的な分析と傾向解析(多変量SPCなど)</li> <li>• 工程の変更と, 関連する中間体および製品への影響の評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 工程のリスク, または物質特性の変化に関するリスクのマネジメント(デザインスペース内/外の変化を含む)</li> <li>• 監査/調査においてリスクを検討し, リスクに基づくCAPAを実施</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 工程モニタリングと措置限界値に関する手順</li> <li>• 変更に関するリスクアセスメントおよび変更の評価をどのように行うかを含む, 変更管理手順</li> <li>• 知識管理の維持と更新</li> </ul>

# ICH Q8, Q9, Q10の有用性

- Q8, Q9, Q10の実施は, あらゆる製剤にとって, ならびに, 製剤開発アプローチおよび薬事規制上のシステムにとって有益である
  - 新薬／先発医薬品, 上市済み製品／既存製品, 後発医薬品
  - 単純な剤形と複雑な剤形
  - 低分子とバイオ医薬品
  - 従来の開発とQbD
  - ICH 3極の地域内と地域外
- 優れた科学に基づく製剤開発(Q8)と, 品質リスクマネジメント(Q9)および医薬品品質システム(Q10)との組み合わせにより, 医薬品の品質と医薬品製造の効率性が向上する
  - 品質は, 製品のライフサイクルの全期間にわたり, すべての製剤にとって重要である(新薬, 既存製品および後発医薬品)

# 重要メッセージ



- 医薬品の製造と開発に対して、体系的・近代的でリスクおよび科学に基づくアプローチを提供するために、ICH Q8, Q9およびQ10はお互いに関連する
- 3つのガイドラインの総合的实施は、ICHの品質ビジョンを実現するために必須である
  - ガイドラインは製品ライフサイクル全体にわたって適用可能
- ガイドラインはすべての関係者によって活用され得る
  - 企業と規制当局
  - 審査員と調査員は、規制プロセス中に品質リスクマネジメントを取り入れることを期待されている

# 重要メッセージ



- ICH Q8(R2)の第1部に概説される従来からの開発アプローチは許容される
  - より進んだアプローチ(QbD)は、製品品質をより確実に保証し、製造における効率性と弾力的な取り組みを実現するための、より多くの機会を提供する
- 採用する開発アプローチや製造アプローチにかかわらず、品質リスクマネジメントのプロセス、方法論およびツール(Q9)の使用は有益である
- 医薬品品質システム(Q10)は、製品のライフサイクル全体にわたって原薬および製剤に適用され、継続的改善を促進するためのツールを提供する

# 結論



- 研修会の資料，全体プレゼンテーションおよび分科会での討論は，医薬品の開発・製造，関連する規制上の側面を促進する有用な情報を提供
  - トレーニングの資料は具体例に過ぎない
  - トレーニングの資料は，医薬品の開発，製造，規制当局による審査や調査の定型書式として使用されることを意図していない
  - 医薬品によっては，他のアプローチが適切である場合もある

# 結論



- 本研修会の主な目的は、Q8、Q9およびQ10の総合的な実施に関するトレーニングを提供することである
- IWGは、医薬品品質の新しいパラダイムに対する実践をさらに促進させるために、研修会からのフィードバックを活用する

# トレーニングワークショップ実施状況

EU 参加者約240名(うち、行政側からの参加者約50%)

米国 参加者約460名(うち、行政側からの参加者約50%)

日本 参加者約260名(うち、行政側からの参加者約30%)

- 3極いずれのワークショップにおいても、参加申込者多数で参加人数を制限
- 行政側と企業側の参加者が一緒に品質について小テーブルで議論し合う形式のトレーニングワークショップは、日本において初めてのケース
- 3極いずれのワークショップにおいても、参加者の80%以上が、期待に沿ったトレーニングワークショップであったと評価

# ICH QIWG 今後の予定(1)

- 既存のICH品質ガイドラインへの具体的な影響箇所を特定
- 3極のトレーニングワークショップの報告書をまとめる
- 3極で実施したトレーニングワークショップで使用した資材はICHホームページで公開予定
- GCGとともに、ICH外の国でもトレーニングを実施
- 他の団体がQ8,Q9&Q10に関するトレーニングを主催することを促進
- 3極のトレーニングワークショップから見いだされた課題に対する基本的な考え方をまとめる (Points to consider)



# ICH QIWG 今後の予定(2)

- 2011年第二四半期までに以下の3項目に対するPoints to consider作成
  - 申請資料の程度(内容と量)
  - Critical / Non-critical
  - 管理戦略(control strategy)
- 2011年末までに以下の3項目に対するPoints to consider作成
  - プロセスバリデーション / プロセスベリフィケーション
  - デザインスペース
  - QbD下におけるモデル化の役割